

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

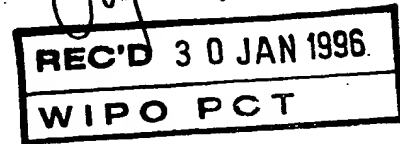
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Bescheinigung

PRIORITY DOCUMENT

Die Schülke & Mayr GmbH in 22851 Norderstedt hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Biozide Alkohole, ihre Herstellung und ihre Verwendung"

am 21. Dezember 1994 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Symbole C 07 C 33/18, C 07 C 33/30, C 07 C 33/46, C 07 C 29/32, C 07 C 29/147, A 61 K 7/32 und A 61 K 45/06 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 10. November 1995

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

Brand

Aktenzeichen: P 44 47 361.3

UEXKÜLL & STOLBERG

PATENTANWÄLTE

BESELERSTRASSE 4
D - 22607 HAMBURG

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

DR. ULRICH GRAF STOLBERG
DIPL.-ING. JÜRGEN SUCHANTKE
DIPL.-ING. ARNULF HUBER
DR. ALLARD von KAMEKE
DIPL.-BIOL. INGEBORG VOELKER
DR. PETER FRANCK
DR. GEORG BOTH
DR. ULRICH-MARIA GROSS
DR. HELMUT van HEESCH
DIPL.-BIOL. JOACHIM STÜRKEN
DR. JOHANNES AHME

Schülke & Mayr GmbH
Robert-Koch-Str. 2

22851 Norderstedt

P 36563 vH/wo
Dezember 1994

Biozide Alkohole, ihre Herstellung und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft biozide Alkohole, ihre Herstellung und ihre Verwendung. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Gruppe antimikrobiell, fungizid und antimykobakteriell wirksamer Alkohole, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung dieser Alkohole in Desinfektionsmitteln, Antiseptika, Antimykotika, Deodorantien und Konservierungsmitteln.

Die antimikrobielle Wirkung aliphatischer Alkohole ist hinreichend bekannt. Ihre desinfizierende Wirkung nimmt mit steigender Kettenlänge zu und erreicht etwa beim 1-Octanol ein Optimum. Primäre Alkohole sind im allgemeinen wirksamer als die entsprechenden sekundären Alkohole, und diese übertreffen wiederum die Wirkung der entsprechenden tertiären Alkohole, d.h. die Wirkung nimmt z.B. in der Reihenfolge n-Butanol - sek.-Butanol - tert.-Butanol ab.

Als besonders wirksam hat sich 2-Ethylhexanol erwiesen. Leider hat dieser Alkohol aber einen intensiven und unangenehmen Geruch, der

sich durch den Zusatz verschiedener Riechstoffe praktisch nicht maskieren läßt. Seine Verwendung als Wirkstoff in Desinfektions- oder Konservierungsmitteln ist deshalb stark eingeschränkt.

- 5 Die üblicherweise verwendeten Alkohole Ethanol, Isopropanol und n-Propanol müssen zur Desinfektion von Flächen üblicherweise in Konzentrationen von mehr als 50 Gew.-% eingesetzt werden. Zur Inaktivierung hygienerelevanter Viren - wie z.B. Hepatitis B - müssen die Alkoholanteile in Händedesinfektionsmitteln auf über 80
10 Gew.-% erhöht werden.

Desinfektionsmittel mit hohen Anteilen an Alkoholen haben eine Reihe von Nachteilen wie beispielsweise niedrige Flammpunkte, eine unzureichende Materialverträglichkeit vor allem mit Kunststoffen
15 wie z.B. Plexiglas, ein rasches Abdunsten von den zu desinfizierenden Haut- und Flächenarealen und damit keine ausreichende Langzeitwirkung, wie sie z.B. für die chirurgische Händedesinfektion unabdingbar ist, sowie eine Unverträglichkeit mit Schleimhäuten und Wunden; Konzentrationen von über 10 Gew.-% führen hierbei bereits
20 zu einem unangenehmen Brennen.

Aus der Reihe der Arylalkylalkohole sind Benzylalkohol, Phenethylalkohol und 3-Phenyl-1-propanol als antimikrobiell wirksam
25 bekannt. Benzylalkohol wird relativ leicht zu Benzaldehyd oxidiert, der sich dann in der Praxis durch seinen Geruch nach bitteren Mandeln bemerkbar macht. Phenethylalkohol ist der Hauptbestandteil des Rosenöls und bestimmt besonders beim Einsatz zur Konservierung von Kosmetika die Geruchsnote. Wegen der schwachen Wirkung gegen Pilze müssen sowohl Benzylalkohol als auch Phen-
30 ethylalkohol mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden. 3-Phenyl-1-propanol bietet sich aufgrund seines angenehmen und milden Geruches durchaus als antimikrobieller Wirkstoff an; seine anti-mikrobielle

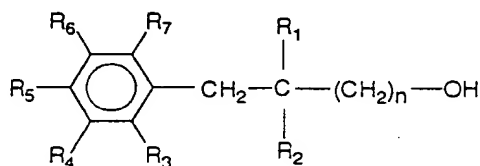
Wirkung reicht aber leider nicht für seinen alleinigen Einsatz als Desinfektions- oder Konservierungsmittel aus.

Weiterhin bekannt ist die antimikrobielle Wirkung der Phenoxyalkano-
5 nole, z.B. von Phenoxyethanol oder 2-Phenoxy-1-propanol. Sie wird
auch praktisch zur Konservierung von Kosmetika genutzt. Die
Wirksamkeit - besonders gegen Pilze - erfordert aber eine relativ
hohe Einsatzkonzentration. Deshalb müssen diese Alkohole ins-
besondere zur Herstellung von Desinfektionsmitteln mit anderen
10 Wirkstoffen kombiniert werden, z.B. mit kationenaktiven Ver-
bindungen und/oder Aldehyden.

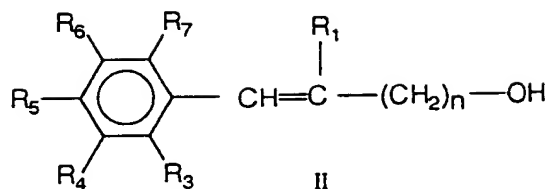
Aufgabe der Erfindung ist es daher biozide, insbesondere antimikro-
biell und fungizid wirksame Alkohole zu finden, die allein
15 eingesetzt oder in Kombination mit den oben angeführten Alkoholen
Desinfektionsmittel oder Konservierungsmittel ergeben, die sich
durch einen verringerten Gesamtalkoholanteil, eine hervorragende
Wirkung gegen Mikroorganismen - vorzugsweise gegen Pilze - und
einen akzeptablen Geruch auszeichnen.

20

Zur Lösung dieser Aufgabe werden gemäß Anspruch 1 die neuen
Alkohole der allgemeinen Formeln I und II vorgeschlagen:



I



10 in denen

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und R_7 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- 15
- Wasserstoffatomen (ausgenommen R_2),
 - geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen,
 - geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sind und
- 20

R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 außerdem jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- 25
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind,
 - geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sind und über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind,
 - Halogenatomen (F, Cl, Br, I),
- 30

- Nitrilgruppen und
- Rhodanidgruppen,

wobei $n = 1$ oder 2 ist,

5

ausgenommen Verbindungen der Formel I, in denen

alle Gruppen R_1 bis R_7 Wasserstoff sind und n gleich 1 ist,

10

sowohl R_1 als auch R_2 Methyl sind, alle Gruppen R_3 bis R_7 Wasserstoff sind und n gleich 1 ist,

sowohl R_1 als auch R_2 Methyl sind, R_4 oder R_6 Methyl sind, alle anderen R-Gruppen Wasserstoff sind und n gleich 1 ist,

15

alle R-Gruppen außer R_5 Wasserstoff sind, R_5 Methoxy ist und n gleich 1 ist,

sowie ausgenommen Verbindungen der Formel II, in denen

20

R_1 Methyl oder Pentyl ist, alle anderen Gruppen R_3 bis R_7 Wasserstoff sind und n gleich 1 ist.

Die Herstellung dieser Alkohole kann nach dem Verfahren gemäß Anspruch 8 oder 9 erfolgen.

25

Bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand der Unteransprüche.

30

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß die Wirkung der Stammverbindung der erfindungsgemäßen Alkohole, d.h. 3-Phenyl-1-propanol oder 4-Phenyl-1-butanol bzw. die entsprechenden Propenole oder Butenole, insbesondere gegen Pilze, signifikant gesteigert wird, wenn Substituenten in die 2-Stellung bei den Propanolen, d.h. $n = 1$, oder in die 3-Stellung bei den Butanolen, d.h. $n = 2$, und

gegebenenfalls zusätzlich in den aromatischen Kern eingeführt werden.

In bevorzugten Ausführungsformen sind

5

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus

- Wasserstoffatomen (ausgenommen R_2),
- 10 - geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen, wobei
 R_1 und R_2 insbesondere ausgewählt sind aus Methyl, Ethyl, Ethenyl, Propyl, Propenyl, Propargyl, Butyl oder Amyl und
 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 insbesondere ausgewählt sind Methyl,
15 Ethyl, Ethenyl, Ethinyl, Isopropyl, Isopropenyl, Propargyl oder tert.-Butyl,
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen, die durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sind und vorzugsweise aus Methoxymethyl,
20 Methoxyethyl, Ethoxymethyl, Ethoxyethyl, Methoxypropyl oder Ethoxypropyl bzw. deren Thioetheranalogen und

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 außerdem jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus

25

- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen, die über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind und vorzugsweise aus Methoxy, Ethoxy, Ethenyloxy, Propyloxy, Propenyloxy,
30 Propargyloxy, Isopropyloxy, Isopropenyloxy, tert.-Butyloxy bzw. deren Thioetheranalogen,
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen, die durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome

unterbrochen sind und über eine Ether- oder Thioether-
brücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind und
insbesondere aus Methoxymethyloxy, Methoxyethyloxy,
Ethoxymethyloxy, Ethoxyethyloxy, Methoxypropyloxy und
Ethoxypropyloxy bzw. deren Thioetheranalogen, oder

- F, Cl und Br und insbesondere aus Fluor und Chlor,

wobei n vorzugsweise = 1 ist.

Es sind auch beliebige Kombinationen von Gruppen gemäß obigen
Definitionen möglich.

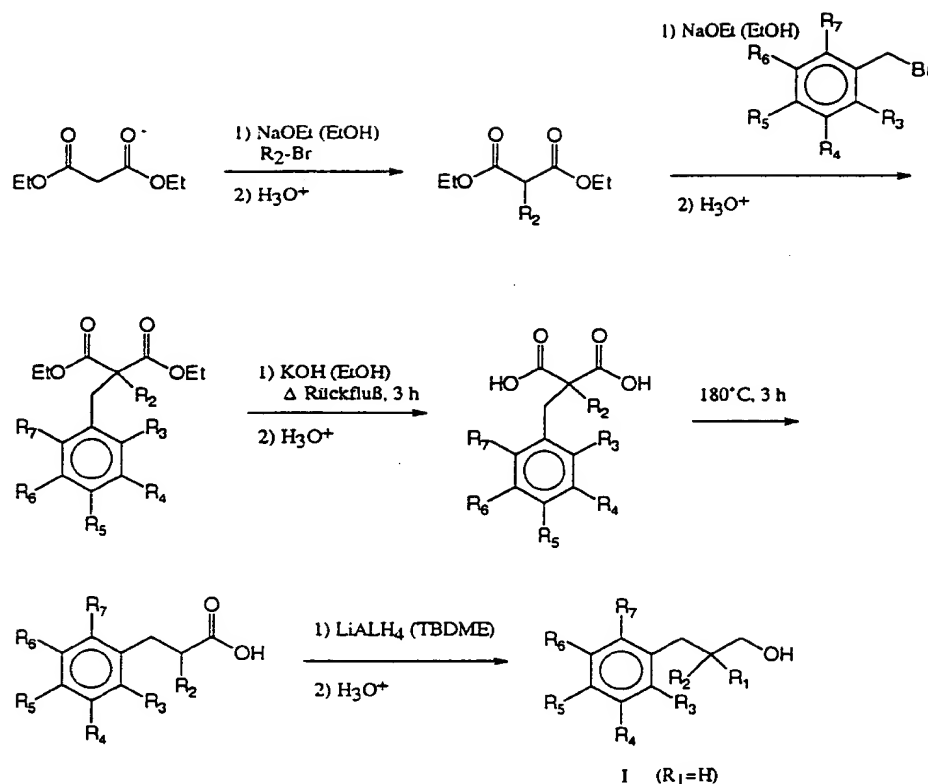
Diese erfindungsgemäßen Alkohole eignen sich als antimikrobielle
und fungizide Wirkstoffe für Desinfektionsmittel, Antiseptika,
Antimykotika, Deodorantien und Konservierungsmittel.

Ferner umfaßt die Erfindung ihre Herstellung.

In der DE 35 31 585 wird die Herstellung derartiger Alkohole mit
Hilfe von Grignard-Reaktionen beschrieben. Die Nachteile von
Grignard-Reaktionen sind jedoch hinreichend bekannt.

Das erfindungsgemäße Verfahren bietet gegenüber den Grignard-
Verfahren einige Vorteile. Es ist insbesondere vorteilhaft, daß
erfindungsgemäß alle Alkohole der allgemeinen Formel I nach
demselben Verfahren hergestellt werden können. Hierbei handelt es
sich um eine Malonestersynthese mit anschließender Decarboxy-
lierung und Reduktion. Im Fall von $n = 2$ sind die Alkohole der
allgemeinen Formel I über die Verbindungen der Formel II mittels
Alkylierung anstelle von Hydrierung zugänglich.

Dieses einheitliche und einfache Verfahren besteht aus folgenden Reaktionsschritten:



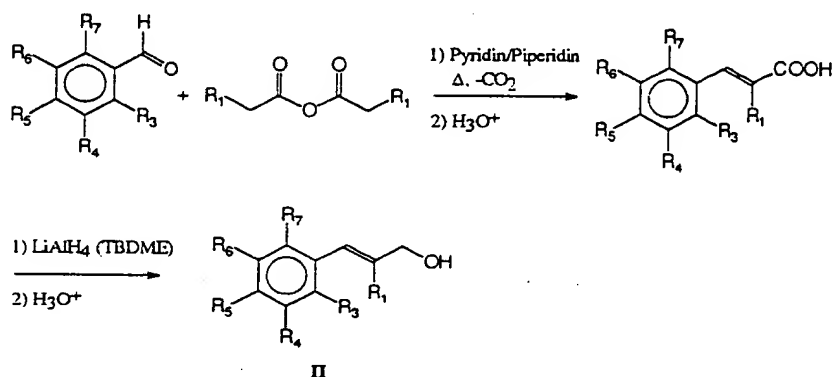
1. Alkylierung von Dialkylmalonat, vorzugsweise Diethylmalonat mit einem Alkylhalogenid, vorzugsweise einem Bromid zum monosubstituierten Malonester, wodurch die Gruppe R₂ eingeführt wird.
2. Zweitalkylierung mit einem arylsubstituierten Benzylhalogenid, vorzugsweise einem Chlorid oder Bromid, wodurch die Gruppen R₃ bis R₇ eingeführt werden, sofern sie nicht Wasserstoff sind.
3. Verseifung und anschließende Decarboxylierung zur 3-arylsubstituierten Propionsäure und destillative Aufbereitung derselben.

4. Reduktion zum gewünschten Alkohol der Formel I, z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether oder tert.-Butylmethylether.

5

Die Alkohole der Formel II mit $n = 1$ sind beispielsweise über eine Perkin-Kondensationsreaktion eines entsprechenden aromatischen Aldehyds mit Anhydriden unter gleichzeitiger Decarboxylierung und anschließender Reduktion der betreffenden Säure mit Lithiumaluminiumhydrid zugänglich.

10

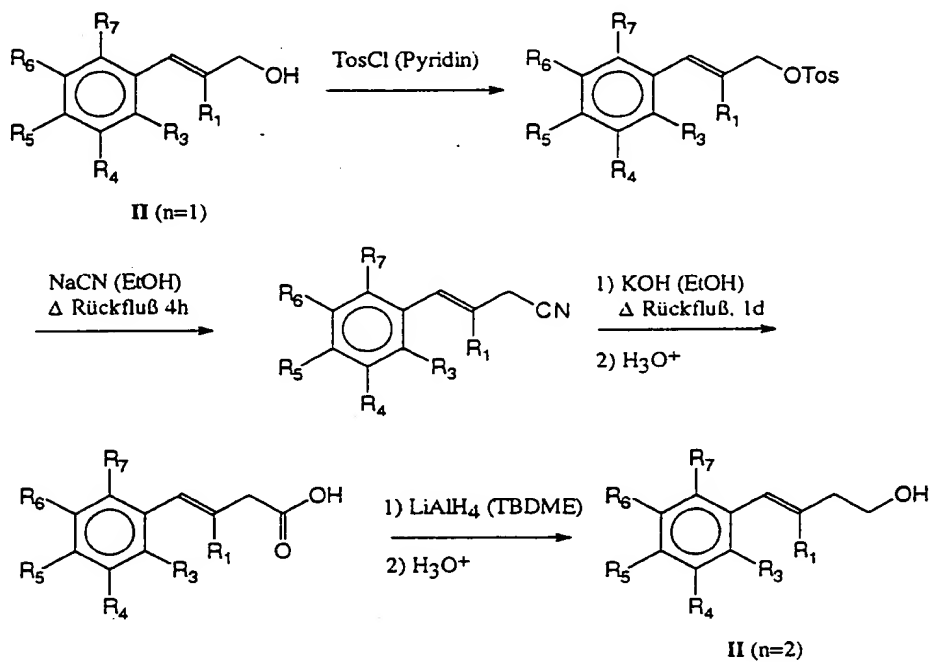


15

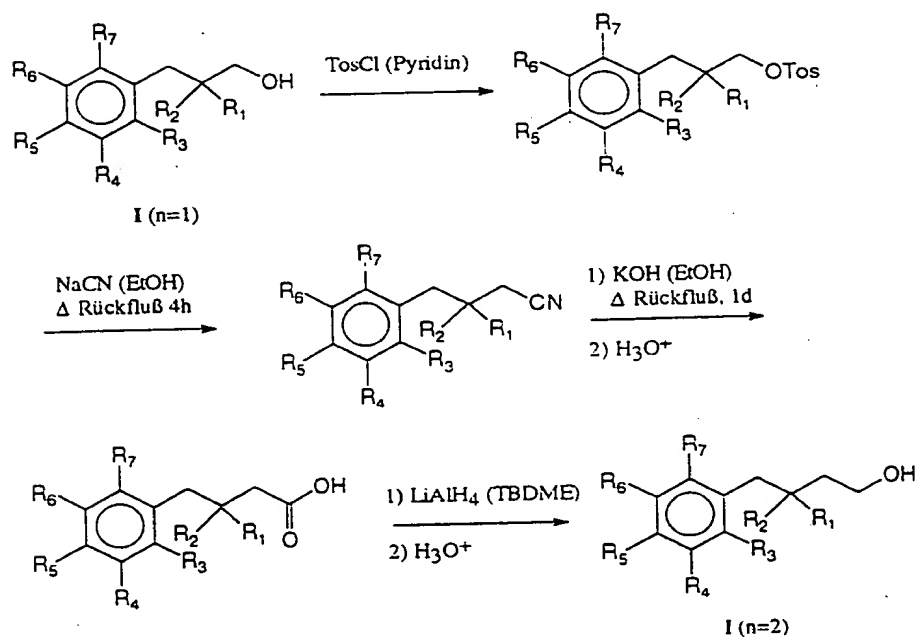
20

Die Alkohole der Formel II mit $n = 2$ erhält man beispielsweise aus den jeweiligen Alkoholen mit $n = 1$ über eine Kettenverlängerung. Das Tosylat des Alkohols II ($n = 1$) wird durch NaCN nucleophil substituiert und verseift. Die entstehende Säure kann mit Lithiumaluminiumhydrid zum gewünschten Alkohol II ($n = 2$) reduziert werden.

25



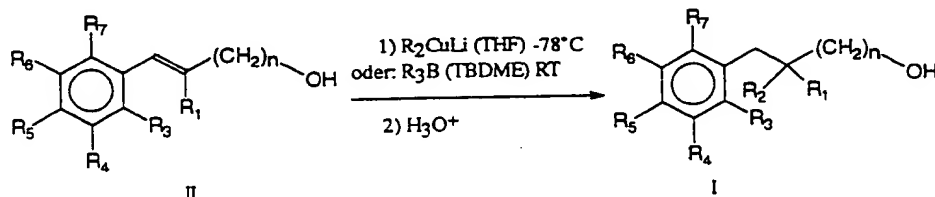
Die Alkohole I mit $n = 2$ kann man auf analoge Weise erhalten.



Durch Reduktion von Alkoholen der Formeln II mit einem Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid oder Alkylierungsmitteln wie Lithiumdialkylcuprat oder Trialkylbor kann man die Alkohole der Formel I erhalten.

5

10



15 Allgemeine Synthesevorschriften für Alkohole der Formel I unter Verwendung von Malonsäurediethylester

1. Allgemeine Vorschrift zur Erstalkylierung von Malonsäurediethylestern:

20

25

30

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Innenthermometer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 200 mmol Malonsäurediethylester und 200 mmol R_2 -Alkylbromid (bzw. -chlorid) vorgelegt und auf 10 bis 15 °C gekühlt. Über einen Tropftrichter werden 68,05 g (200 mmol) 20%iges NaOEt in EtOH langsam (über 30 Minuten) zugetropft, so daß die Temperatur 20 °C nicht übersteigt. Anschließend wird noch 30 Minuten bei 20 °C gerührt und schließlich 1 h auf 50 bis 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Eisessig neutralisiert (ggf. Kühlen; pH-Kontrolle bis der Puffer-pH-Wert erreicht ist). Das entstandene NaBr wird mit einer Fritte abgetrennt und mit wenig kaltem EtOH nachgewaschen. Die Alkoholhauptmenge des Filtrats wird bei Normaldruck abdestilliert. Das Filtrat wird mit 50 ml H_2O und 1 ml konz. HCl versetzt, die organische und die wäßrige Phasen vonein-

ander getrennt. Die organische Phase für die weitere Verwendung aufgehoben (s.u.) und die wäßrige Phase wird mit 2 x 50 ml Ether extrahiert (falls keine Phasentrennung erfolgt, wird das abfiltrierte NaBr zur Dichteerhöhung verwendet, wodurch eine Phasentrennung eingeleitet wird). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das so entstandene Rohprodukt (R_2 -substituierter Malonester) kann direkt zur nachfolgenden Verseifung weiterverwendet werden.

10

2. Allgemeine Vorschrift zur Zweitalkylierung von Alkylmalonsäurediethylestern:

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Innenthermometer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 200 mmol R_2 -substituierter Malonsäurediethylester und 200 mmol R_3 - R_7 -substituiertes Benzylbromid (bzw. -chlorid) vorgelegt und auf 10 bis 15 °C gekühlt. Über einen Tropftrichter werden 68,05 g (200 mmol) 20%iges NaOEt in EtOH langsam (über 30 Minuten) zugetropft, so daß die Temperatur 20 °C nicht übersteigt. Anschließend wird noch 30 Minuten bei 20 °C gerührt und schließlich 1 h auf 50 bis 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Eisessig neutralisiert (ggf. Kühlen; pH-Kontrolle bis der Puffer-pH-Wert erreicht ist). Das entstandene NaBr wird mit einer Fritte abgetrennt und mit wenig kaltem EtOH nachgewaschen. Die Alkoholhauptmenge des Filtrats wird bei Normaldruck abdestilliert. Das Filtrat wird mit 50 ml H_2O und 1 ml konz. HCl versetzt, die organische und die wäßrige Phasen voneinander getrennt. Die organische Phase für die weitere Verwendung aufgehoben (s.u.) und die wäßrige Phase wird mit 2 x 50 ml Ether extrahiert (falls keine Phasentrennung erfolgt, wird das abfiltrierte NaBr zur Dichteerhöhung verwendet, wodurch eine Phasentrennung eingeleitet wird). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das so entstandene

Rohprodukt (disubstituierter Malonester) kann direkt zur nachfolgenden Verseifung weiterverwendet werden.

3. Allgemeine Vorschrift zur Verseifung disubstituierter Malonester:

100 mmol des disubstituierten Malonesters werden mit einer Lösung aus 45 g konz. KOH (45%) und 50 ml EtOH 3 h refluxiert. Die Hauptmenge des Ethanols wird unter schwachem Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand wird bis zum Aufklaren in H₂O gelöst und unter Kühlung mit Eis wird konz. HCl bis zum pH-Wert 1 zugetropft. Die wäßrige Phase wird mit 100 ml und anschließend 2 x 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das verbleibende Öl wird über Nacht im Exsikkator getrocknet. Das Rohprodukt (disubstituierte Malonsäure) kann ohne weitere Aufreinigung zur nachfolgenden Decarboxylierung weiterverwendet werden; kleine Restmengen an Ethanol oder Wasser stören nicht.

4. Allgemeine Vorschrift zur Decarboxylierung disubstituierter Malonsäuren:

Die disubstituierte Malonsäure wird 3 h bei 180 °C erhitzt (CO₂-Abspaltung). Anschließend werden bei Normaldruck Restmengen Ethanol sowie H₂O und Fruchtester abdestilliert (Badtemperatur 230 bis 250 °C). Nach Anlegen von Vakuum (20 bis 25 mbar) wird die 2,3-disubstituierte Propionsäure fraktioniert destilliert. Zur Entfernung überdestillierter Feuchtigkeit sowie wenig flüchtiger Anteile können die Destillate im Exsikkator getrocknet werden.

5. Allgemeine Vorschrift zur Reduktion disubstituierter Propionsäuren mit Lithiumaluminiumhydrid:

3,13 g (82,5 mmol) LiAlH_4 werden in 100 ml abs. Ether vorgelegt.
5 Dann werden (eventuell unter Kühlung) langsam 100 mmol 2,3-disubstituierte Propionsäure in 50 ml Ether zugetropft, so daß der Ether leicht siedet. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 4 h refluxiert. Die erkaltete Reaktionsmischung wird vorsichtig unter Rühren in 200 ml
10 Eiswasser eingebracht und solange gerührt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr zu beobachten ist. Anschließend wird mit 50 ml 10%iger H_2SO_4 versetzt, wodurch sich der Aluminiumhydroxidniederschlag auflöst. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit 3 x 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen
15 Phasen werden mit 3 x 50 ml halbkonzentrierter NaOH und 2 x 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die Reinigung des 2,3-disubstituierten Propanols erfolgt über Destillation.

20 Synthesebeispiele

Als Synthesebeispiele wurden

(±)-2-Benzylbutanol ($\text{R}_1=\text{H}$; $\text{R}_2=\text{Et}$; $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{H}$),

25

(±)-2-(3-Methylbenzyl)butanol ($\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{Et}$; $\text{R}_3=\text{H}$; $\text{R}_4=\text{Et}$; $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{H}$)

sowie

30

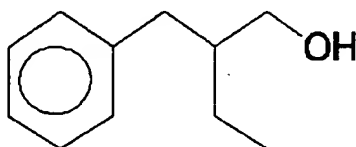
(±)-2-(3-Chlorbenzyl)butanol ($\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{Et}$; $\text{R}_3=\text{H}$; $\text{R}_4=\text{Cl}$; $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{H}$)

ausgewählt.

(±)-2-Benzylbutanol :

20% Gesamtausbeute; farblose Flüssigkeit mit schwachem, angenehmen Geruch; $d = 0.975$; $n_D^{20} = 1.5178$; IR entspricht der Struktur.

5



10

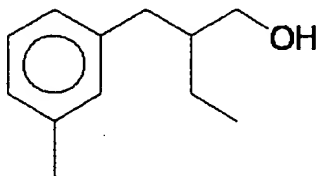
$^1\text{H-NMR}$: 0.90 (t; 3H, CH_2CH_3), 1.30 (dq; 2H, CH_2CH_3), ca. 1.65 (m; 1H, CH), 2.30 (s; 1H, OH), 2.60 (d; 2H, ArCH_2), 3.45 (d; 2H, CH_2OH), 7.0-7.4 ("s"; 5H, ArH).

15

(±)-2-(3-Methylbenzyl)butanol:

20 16% Gesamtausbeute; farblose Flüssigkeit mit leicht maiglöckchen-artigem Geruch; $d = 0.963$; $n_D^{20} = 1.5152$; IR entspricht der Struktur.

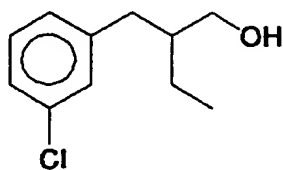
25



30 $^1\text{H-NMR}$: 0.90 (t; 3H, CH_2CH_3), 1.30 (dq; 2H, CH_2CH_3), ca. 1.6 (m; 1H, CH), 2.25 (s; 3H, ArCH_3), 2.40 (s; 1H, OH), 2.55 (d; 2H, ArCH_2), 3.45 (d; 2H, CH_2OH), 6.7-7.2 (m; 4H, ArH).

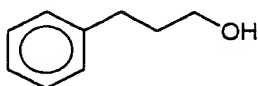
(±)-2-(3-Chlorbenzyl)butanol:

16% Gesamtausbeute; schwach gelbliche Flüssigkeit mit dezentem, angenehmen Geruch; $d = 1.099$; $n_D^{20} = 1.5322$; IR entspricht der Struktur.



$^1\text{H-NMR}$: 0.90 (t; 3H, CH_2CH_3), 1.30 (dq; 2H, CH_2CH_3), 1.55 (m; 1H, CH), 2.55 (d; 2H, ArCH_2), 3.30 (s; 1H, OH), 3.45 (d; 2H, CH_2OH), 6.9-7.2 ("s"; 4H, ArH).

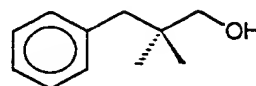
Formeln der nachstehend behandelten Alkohole:



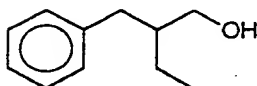
1



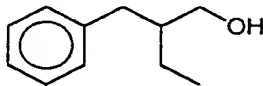
2



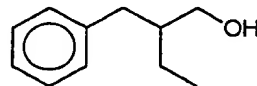
3



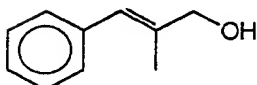
4



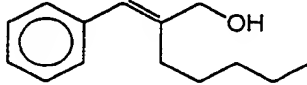
5



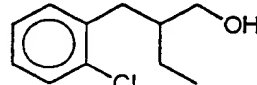
6



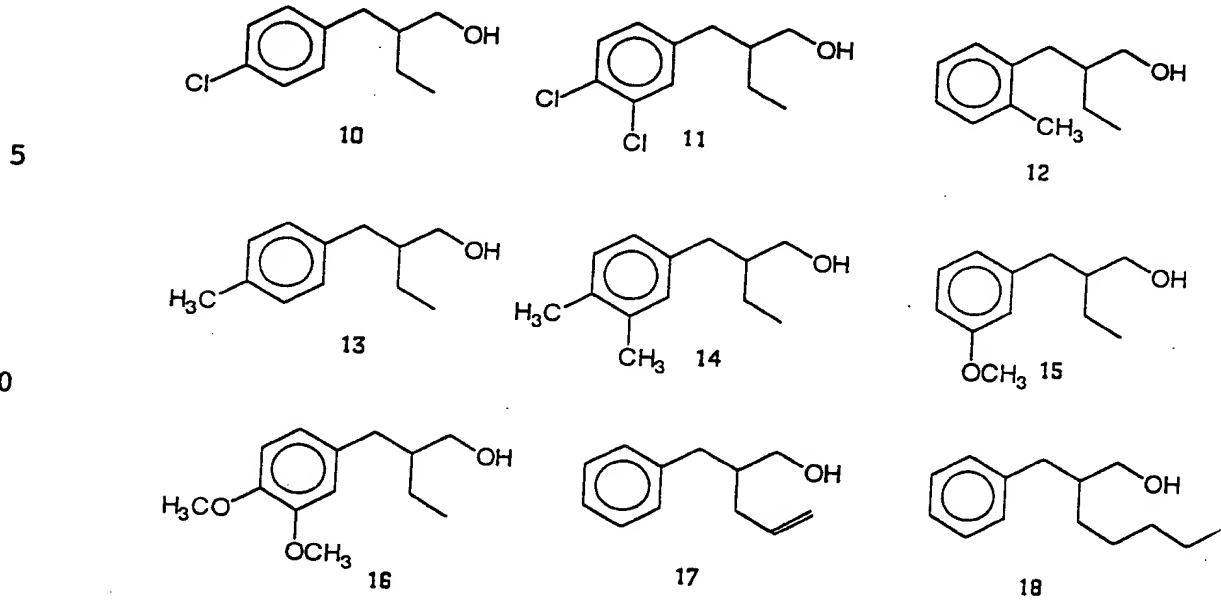
7



8



9



Anwendungen

1. MHK-Werte

a) MHK-Werte, wasserlöslich

Standardformulierung:

25	-	Rewopal MPG 40	
	-	aromatischer Alkohol	25.0 g
	-	VE*-Wasser	10 mmol
	-	Milchsäure zur pH-Werteinstellung 7.0	ad 100 g
30		(*VE = vollentsalzt)	q.s.

Testkeime:	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538
	<i>Proteus vulgaris</i>	NCTC 4635
	<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231
	<i>Penicillium funiculosum</i>	ATCC 36839
5	<i>Aspergillus niger</i>	ATCC 6275

Testmethode:

10 In sterilen Reagensröhrchen werden je 5 ml der Verdünnungen des Desinfektionsmittels in WSH (Wasser standardisierter Härte) mit 5 ml doppelt konzentrierter Caseinpepton-Sojabohnenmehlpepton-Lösung (CSL) bzw. CSL und Inaktivierungssubstanzen vermischt.

15 Zur Bestimmung der bakteriostatischen Wirkung auf *Staphylococcus aureus* und *Proteus mirabilis* werden die Röhrchen durch Zugabe von 0,1 ml einer 1:10 mit CSL verdünnten, 24 h bei 37 °C bebrüteten CSL-Kultur beimpft.

20 Zur Prüfung der fungistatischen Wirkung werden je 0,1 ml einer unverdünnten, 72 h bei 37 °C bebrüteten CSL-Kultur von *Candida albicans* verwendet. Die Auswertung erfolgt nach 72 h 37 °C.

25 Als Maß der vermehrungshemmenden Wirkung (Hemmtiter) gilt die öchste Verdünnung des Präparates in CSL bzw. CSL und Inaktivierungssubstanzen, die das Wachstum der Testkeime nach 12 h Bebrütung noch unterdrückt.

30 Bei den Enthemmungsversuchen sind die Nährmedien nach dem Zustand des Desinfektionsmittels auf ein pH-Wert von $7,0 \pm 0,2$ einzustellen.

Angaben in $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ Testlösung

5

Verb.- Nr.	S. aureus	P. vulgaris	C. albicans	P. funi.	A. niger
Blindwert	2.500	1.250	1.250	625	1.250
1	1.250	625	625	313	625
2	313	313	313	313	313
3	2.500	2.500	625	156	156
4	313	2.500	313	156	156
5	156	2.500	313	156	156
6	156	2.500	156	78	156
7	625	2.500	313	156	313
8	39	1.250	313	313	156

15

Standardformulierung:

- aromatischer Alkohol 5.0%
- 20 - Brij 58 5.0%
- 1,3-Butandiol ad 100

Testkeime: s.o.

Testmethode: s.o.

Angaben in $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ Testlösung

Verb.-Nr.	S. aureus	P. vulgaris	C. albicans	P. funi.	A. niger
Blindwert	2.500	1.250	1.250	625	1.250
1	1.250	625	625	313	625
3	625	625	625	313	625

5

Die erfindungsgemäßen Alkohole 2-8 gegenüber der Stammverbindung 3-Phenylpropanol (Alkohol 1) deutlich mikrobistatische Aktivitäten, insbesondere die Alkohole 2, 6 und 8 in nahezu zehnfach geringerer Einsatzkonzentration.

10

b) MHK-Werte, wasserunlöslich

15

Lösungen des aromatischen Alkohols in Aceton (w/w)

Testkeime:	Staphylococcus aureus	ATCC 6538
	Escherichia coli	ATCC 11229
	Candida albicans	ATCC 10231
	Aspergillus niger	ATCC 6275

20

Testmethode: wie unter 1.; die Verdünnungslösungen wurden in Aceton angesetzt.

25

Angegeben ist die Größe der bewachsenen Flächen der Plättchen in %; 100% bedeuten keine Hemmwirkung.

Alkohol	Konzentration [Gew.-%]	S. aureus	E. coli	C. albicans	A. niger
Blindwert	0,00	100%	100%	100%	100%
9	1,00	80%	100%	80%	20%
	0,50	100%	100%	100%	90%
	0,25	100%	100%	100%	100%
10	1,00	10%	100%	10%	10%
	0,50	100%	100%	90%	70%
	0,25	100%	100%	100%	90%
	0,125	100%	100%	100%	100%
11	1,00	5%	90%	10%	10%
	0,50	90%	100%	80%	70%
	0,25	100%	100%	100%	100%
12	1,00	90%	100%	80%	80%
	0,50	100%	100%	100%	100%
13	1,00	90%	95%	90%	20%
	0,50	100%	100%	100%	90%
	0,25	100%	100%	100%	100%
14	1,00	30%	100%	20%	10%
	0,50	90%	100%	100%	80%
	0,25	100%	100%	100%	90%
	0,125	100%	100%	100%	100%
15	1,00	100%	100%	100%	90%
	0,50	100%	100%	100%	100%
17	1,00	100%	90%	100%	80%
	0,50	100%	100%	100%	100%
18	1,00	0%	100%	70%	0%
	0,50	20%	100%	80%	40%
	0,25	100%	100%	100%	100%

Ein sehr gutes breites Wirkungsspektrum zeigen die Alkohole 11 und 13. Die Alkohole 10, 14 und 18 hingegen zeigen eine sehr gute selektive Wirkung, insbesondere gegen Pilze und Hefen.

5 **2. Antimikrobielle Wirksamkeit im Plattendiffusionstest**

Standardformulierung:

- aromatischer Alkohol 1 Teil
- 10 - Dimethylformamid 6 Teile

15	Testkeime:	Staphylococcus aureus	ATCC 6538
		Pseudomonas aeruginosa	ATCC 15442
		Proteus mirabilis	ATCC 14153
		Escherichia coli	ATCC 11229
		Candida albicans	ATCC 10231

Testmethode: Agardiffusionstest

Angegeben sind die Hemmhofdurchmesser in mm.

Alkohol	S. aureus	P. aeruginosa	P. vulgaris	E. coli	C. albicans
Blindwert	0	0	0	0	0
9	15	0	0	11	15
10	14	0	0	11	15
11	17	0	0	0	13
12	20	15	13	17	22
13	16	13	14	13	19
14	18	18	0	15	22
15	18	15	18	18	23
16	18	18	17	17	28
17	16	12	13	13	17
18	11	0	0	0	11

Die Alkohole 12, 15 und 16 zeigen eine sehr starke, die Alkohole 13, 14 und 17 eine starke Hemmung der getesteten Keime.

3. Verwendung in einem alkoholischen Flächendesinfektionsmittel

Standardformulierung:

- Ethanol (MEK vergällt) 25.0%
- 1-Propanol 35.0%
- Parfüm 0.02%
- Benzotriazol 0.001%
- Marlipal O13/70 0.1%
- Wirkstoff-Additiv x%
- VE-Wasser ad 100

Testkeim: *Ps. aeruginosa*

Testmethode:

Quantitativer Flächenversuch nach DGHM (Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Um die Wirksamkeit der leichtflüchtigen Alkoholkomponenten (Ethanol, 1-Propanol) auszuschließen, wurden die Präparate auf die Flächen aufgetragen und die Keime nach ca. 20 Minuten aufgetragen.

10 Testflächen: PVC und OP-Kacheln
Angaben als Reduktionsfaktoren (log-Stufen)

Additiv	PVC			Kacheln		
	30'	60'	240'	30'	60'	240'
15 ohne Additiv	0	0	0	0	0	0
0.05% Phenoxyethanol	0	0	0	0	0	0
0.05% Phenoxyethanol 0.01% Imidazol	0	0	0	0	0	0
20 0.125% Vantocil IB 0.025% Sorbinsäure	0	0	0	0	0	0
0.027% Hostapur SAS 0.006% Na-Lauryl ethersulfat 0.017% Äpfelsäure	0	0	0	0	0	0
0.05% 3-Phenylpropanol (1)	0	0	0	0	0	0
0.05% 2,2-Dimethyl-3-phenyl-1-propanol (2)	> 6,0	> 5,4	> 6,5	4,1	4,9	> 5,8

Lediglich die Zubereitung mit einem aromatischen Alkohol der erfindungsgemäßen Formel I, 2,2-Dimethyl-3-phenyl-1-propanol (2) weist gegen *Pseudomonas aeruginosa* auf PVC und Kacheln eine Wirksamkeit auf, die sich mit zunehmender Einwirkzeit verstärkt.

Bei den anderen Präparaten handelt es sich um Desinfektionsmittellösungen.

4. Verwendung in einem Fußspray mit Deowirkung und gleichzeitiger Fußpilzprophylaxe

Formel:

- 2-Propanol 40.0%
- aromatischer Alkohol 0.2%
- Allantoin 0.5%
- VE-Wasser ad 100

Testkeime: spezielle Hautpilze wie Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes (ATCC 9533), Microsporon gypseum

Testmethode: Ermittlung der minimalen Hemmkonzentration (Methode s. unter 1.) Angaben in %

Alkohol	T. rubrum	T. mentagrophytes	M. gypseum
Blindwert	12.5%	6.25%	6.25%
1	6.25%	6.25%	6.25%
6	1.56%	1.56%	3.13%
8	1.56%	1.56%	1.56%

Testkeime: spezielle Hautpilze wie Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Microsporon gypseum

Testmethode: Agardiffusionstest
Angaben als Millimeter Hemmhof

Alkohol	Einsatzkonzentration	T. rubrum	T. mentagrophytes	M. gypseum
Blindwert	100%	0 mm	0 mm	0 mm
1	100%	0 mm	0 mm	0 mm
6	100%	12 mm	15 mm	13 mm
8	100%	23 mm	22 mm	19 mm
	50%	14 mm	14 mm	10 mm

Die Formulierungen mit den erfindungsgemäßen Alkoholen 6 und 8 zeigen bei typischen hautrelevanten Pilzen eine sehr gute Wirkung sowohl im MHK-Test als auch im Agardiffusionstest. Die o.g. Formulierungen eignen sich daher für den Einsatz in Deos und Produkten zur Fußpilzprophylaxe.

Die Stammverbindung 3-Phenylpropanol zeigt nahezu ähnliche Werte, wie der Blindwert, d.h. ist wirkungslos.

5. Konservierungsmittel

Standardformulierung:

- Sulfosuccinat 12.0%
- Betain 3.0%
- arom. Alkohol 0.5%
- Rückfetter
- Hautpflegeadditive
- Verdicker
- VE-Wasser ad 100

Testkeime: Keimgemisch aus Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter gergoviae, Pseudomonas aeruginosa

sa, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*,
Aspergillus niger, *Penicillium funiculosum*, *Candida*
albicans;

Gesamtkeimzahl 10^8 - 10^9 /ml.

5

Testmethode: wöchentliche Belastung der Probe mit Keimsuspension;
Ausstrich auf CS- und Sabouraud-Agar. S. a. K.-H.
Diehl, P. Oltmanns, J. Ramsbotham, *Seife, Öle,*
Fette, Wachse 118 (1992) 546.

10

Angaben halbqualitativ:

- kein Wachstum $<10^2$ KBE/g
+ geringes Wachstum ca. 10^3 KBE/g
++ mäßiges Wachstum ca. 10^4 - 10^5 KBE/g
+++ massives Wachstum $>10^5$ KBE/g

15

Alkohol	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche
Blindwert	+++	+++	+++	+++	+++
Phenoxyethanol	-	-	-	-	-
1	+	+	-	-	-
2	-	-	-	-	-

20

Die Konservierung mit 0.5% 2,2-Dimethyl-3-phenylpropanol (2) ist
ebenso effektiv, wie die mit den bekannten Konservierungsstoff
Phenoxyethanol, weist aber eine gegenüber der Stammverbindung 3-
Phenylpropanol sicherere (schneller wirkende) Konservierung in den
ersten zwei Wochen auf.

25

Die erfindungsgemäßen Alkohole eignen sich daher als konservieren-
der Zusatz in Shampoos und Duschbädern.

30

6. Schleimhautantiseptikum

Standardformulierung:

5	-	Cocamidopropylbetain (30%)	3.0%
	-	Glycerin DAB 10 (85%)	0.5%
	-	Phenoxyethanol	1.0%
	-	arom. Alkohol	0.5%
	-	VE-Wasser	ad 100
10	-	NaOH zur pH-Werteinstellung auf 5.5	q.s.

Testkeime: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442
 Staphylococcus aureus ATCC 6538

15 Testmethode: Quantitativer Suspensionsversuch nach DGHM

Angaben als Reduktionsfaktoren (log-Stufen); K=Kontrolle

pH 5.5	Alkohole:	keiner (Blindwert)				1			2			3			8		
		K	100	50		K	100	50	K	100	50	K	100	50	K	100	50
Testorganismen	Kontakt-zeit [min]																
	30"	6.7	0	0	0	6.6	2.7	1.1	6.6	1.3	0	6.6	2.0	1.0	6.7	2.7	0
	1'	6.7	0	0	0	6.6	3.2	1.2	6.8	4.6	1.8	6.6	3.4	1.4	6.7	3.9	0
	2'	6.7	1.3	0	0	6.8	4.1	1.6	6.6	5.6	2.8	6.7	3.8	2.0	6.7	5.1	0
Pseudomonas aeruginosa	5'	6.8	2.1	0	0	6.7	5.2	1.9	6.8	>5.8	4.4	6.7	4.9	3.3	6.8	>5.8	2.6
	30"	6.5	3.3	0	0	6.5	>5.5	0	6.4	3.7	0	6.4	2.3	0	6.5	4.0	0
	1'	6.5	4.1	0	0	6.5	>5.5	0	6.5	5.2	0	6.5	2.7	0	6.5	4.4	0
	2'	6.6	4.5	0	0	6.5	>5.5	1.1	6.4	>5.4	0	6.4	2.9	0	6.6	5.0	0
Candida albicans	5'	6.6	5.6	0	0	6.6	>5.6	1.3	6.6	3.6	0	6.6	3.7	0	6.6	5.6	0
	30"	5.9	0	0	0	6.1	1.0	0.7	5.9	1.6	0.6	5.9	2.9	0.7	5.9	1.9	0
	1'	6.1	0	0	0	6.4	1.8	1.1	5.5	2.3	0.1	5.5	4.0	0.3	6.1	2.9	0
	2'	6.0	0	0	0	5.8	2.7	0.4	5.4	2.4	0.1	5.4	>4.4	0.4	6.0	3.4	1.1
	5'	6.0	0	0	0	5.9	4.9	0.4	5.3	4.3	0.2	5.3	>4.3	0.9	6.0	5.0	2.0

Die erfindungsgemäßen Alkohole erhöhen die Wirksamkeit gegen die o.g. Keime insbesondere gegen Hefen signifikant.

7. Hautantiseptikum

5

a) Standardformulierung:

-	1-Propanol	30.0%
-	2-Propanol	45.0%
10 -	aromatischer Alkohol	1.0%
-	VE-Wasser	ad 100

Testkeim: Microsporon luteus ATCC 15442

15 Testmethode: 0.2 ml Präparat auf 10cm² Haut auftragen, trocknen lassen, mit TEGADERM[®]-Folie abdecken und 1 h einwirken lassen, mit 0.1 ml Keimsuspension kontaminieren, nach 15 Minuten Entnahme mit Ringmethode

20

Referenz: Kontrolle gegen Neo-Kodan[®]

Probandenzahl: 10 Probanden

25 Angabe als Mittelwert der Reduktionsfaktoren (RF in log-Stufen) aller 10 Probanden

30

aromatischer Alkohol	Mittelwert der RF
1.0% Phenylpropanol (1)	0
1.0% a-Amylzimtalkohol (8)	1,9
Referenz: Neo-Kodan [®]	1,9

Die Formulierung mit 1.0% α -Amylzimtalkohol (8) zeigt darüberhin-
aus die gleichen Werte im Suspensionsversuch nach DGHM wie das
zur Referenz verwendete Hautantiseptikum Neo-Kodan[®] von 50%, 30
Sekunden, und zeigt ebenfalls eine gleiche Wirkung gegen die
5 residente Hautflora (100%, 15 Sekunden).

Darüberhinaus zeigen die o.g. Ergebnisse, daß eine Wirkung gegen
die transiente Flora nur gewährleistet ist, wenn der gemäß Formel
II substituierte α -Amylzimtalkohol (8) eingesetzt wird und nicht
10 die Stammverbindung 3-Phenylpropanol (1).

b) Standardformulierung:

-	1-Propanol	15.0%
-	2-Propanol	30.0%
15 -	aromatischer Alkohol	1.0%
-	VE-Wasser	ad 100

Testkeime:	Staphylococcus aureus	ATCC 6538
20	Pseudomonas aeruginosa	ATCC 15442
	Candida albicans	ATCC 10231

Testmethode: Quantitativer Suspensionsversuch nach DGHM

25 Angabe als Reduktionsfaktoren (log-Stufen)

	Testorganismen	Kontaktzeit [min]	Blindwert (0% 8)				1,0% 8		
			K	75	50	25	75	50	25
5	Staphylococcus aureus	30"	6,6	> 5,6	> 5,6	0	> 5,6	> 5,6	2,8
		1'	6,5	> 5,5	> 5,5	0	> 5,5	> 5,5	3,6
		2'	6,9	> 5,9	> 5,9	0	> 5,9	> 5,9	4,7
		5'	6,8	> 5,8	> 5,8	0	> 5,8	> 5,8	> 5,8
10	Pseudomonas aeruginosa	30"	6,6	> 5,6	> 5,6	0	> 5,6	> 5,6	0
		1'	6,8	> 5,8	> 5,8	0	> 5,8	> 5,8	0
		2'	6,7	> 5,7	> 5,7	0	> 5,7	> 5,7	0
		5'	6,7	> 5,7	> 5,7	0	> 5,7	> 5,7	0
15	Candida albicans	30"	5,6	> 4,6	0,9	0,2	> 4,6	2,7	0,5
		1'	5,6	> 4,6	1,5	0	> 4,6	3,5	0,6
		2'	5,9	> 4,9	2,4	0,4	> 4,9	> 4,9	1,1
		5'	6,1	> 5,1	3,5	0	> 5,1	> 5,1	1,7

In der o.g. propanolreduzierten Formulierung zeigt sich die zusätzliche Wirkung des α -Amylzimtalkohols insbesondere bei Candida albicans.

8. Verwendung in einem alkoholischen Desinfektionsmittel zur chirurgischen Händedesinfektion

Formulierung:

5		
	- Ethanol	80.0%
	- Phenethylalkohol	2.0%
	- 2,2-Dimethyl-3-(3-methylphenyl)propanol (3)	0.4%
	- Rückfetter	
10	- Feuchthaltemittel	
	- VE-Wasser	ad 100

Die Anforderungen der DGHM-Richtlinie zur chirurgischen Händedesinfektion wird von der o.g. Formel sowohl in der Sofortwirkung als auch der Langzeitwirkung erfüllt.

Eine Formulierung, die weder Phenethylalkohol noch 2,2-Dimethyl-3-(3-methylphenyl)propanol (3) enthält, erfüllt diese Anforderungen nicht.

9. Wirksamkeit gegenüber *M. terrae* S im Keimträgerversuch mit Standardbaumwolle

Standardformulierung:

-	Rewopal MPG 40	25.0%
-	aromatischer Alkohol	2.0%
-	VE-Wasser	ad 100

Testkeim: *Mycobacterium terrae* ATCC 15755

Testmethode: Herstellung der Keimträger: Zur Fertigung der Keimträger wird Standardbaumwollgewebe, das in Aqua bidest. gründlich gespült wurde, verwendet.

Das Gewebe wird in Stücke von etwa 1 cm² geschnitten, im Autoklaven sterilisiert und getrocknet.

Herstellung der Bakteriensuspension:

5

Die Bakterien werden mit 5 ml CSL von einer 24 h alten (37 °C) Kultur auf CSA-Platten von ca. 9 cm Durchmesser abgeschwemmt, gegebenenfalls wird die Suspension mit CSL verdünnt. Die Zahl der KBE/ml ist mittels Oberflächenkultur zu bestimmen. Sie soll

10

Durchführung des Keimträgerversuches:

Die sterilisierten und getrockneten Keimträger werden in die Bakteriensuspension eingelegt und darin unter zweimaligem Umwenden 15 Minuten belassen.

Eine den vorgesehenen Entnahmezeiten - 15, 30, 60 und 120 Minuten - entsprechende Zahl (4) kontaminierter, gut durchtränkter Keimträger wird in eine kleine Schale gelegt und mit 10 ml der zu prüfenden Desinfektionsmittel-Lösung in WSH übergossen. Luftbläschen sind durch wiederholtes Wenden der Keimträger zu entfernen.

Nach den entsprechenden Einwirkungszeiten sind die Keimträger aus der Desinfektionsmittel-Lösung zu entnehmen, nach zweimaligem Spülen für jeweils 1 min in 10 ml ML-Lösung (s. Anhang) der gegebenenfalls die Inaktivierungssubstanzen zugesetzt wurden, werden die Keimträger mit einer Pinzette auf die Oberfläche eines Löwenstein-Jensen-Nährbodens gebracht und 3 bis 4 mal unter leichtem Druck hin und her bewegt. Nach der Beimpfung der Nährbodenoberfläche soll das Lämpchen unmittelbar über dem Kondenswasserspiegel des Nährbodens liegenbleiben.

Zur Kontrolle sind in gleicher Weise vorbehandelte, aber statt in Desinfektionsmittelverdünnung in WSH für 120 Minuten aufbe-

wahrte Keimträger auszuimpfen. Die beimpften Röhrchen werden bei 37 °C 3 Wochen bebrütet.

Angaben qualitativ:

5

E einzelne Kolonien ++ mäßiges Wachstum
M mehrere Kolonien +++ starkes Wachstum
+ schwaches Wachstum ++++ sehr starkes Wachstum
∞ Rasenwachstum

10

Alkohol	15'	30'	60'	120'
keiner	∞	∞	∞	∞
1	++++	++++	+++	+++
2	+++	++	+	M
3	+++	+	+	E
7	+++	++	++	+
8	+++	++	+	E

15

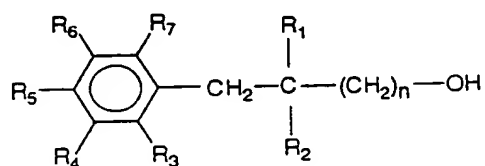
20

Die erfindungsgemäßen Alkohole, insbesondere 2, 3 und 8, zeigen gegenüber Mycobakterien eine sehr gute Wirkung bei längeren Einwirkzeiten und eignen sich daher für den Einsatz in Instrumentendesinfektionsmitteln. Die Stammverbindung 1 zeigt eine sehr viel schwächere Wirkung.

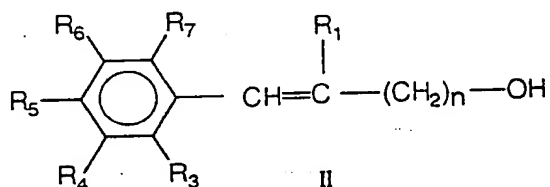
25

Patentansprüche

1. Biozide Alkohole der allgemeinen Formeln I und II,



I



II

in denen

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- Wasserstoffatomen (ausgenommen R_2),
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen,
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sind und

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 außerdem jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind,
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die durch Sauerstoff- und/oder Schwefel- atome unterbrochen sind und über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind,
- Halogenatomen (F, Cl, Br, I),
- Nitrilgruppen und
- Rhodanidgruppen,

wobei $n = 1$ oder 2 ist,

ausgenommen Verbindungen der Formel I, in denen

alle Gruppen R_1 bis R_7 Wasserstoff sind und n gleich 1 ist,

sowohl R_1 als auch R_2 Methyl sind, alle Gruppen R_3 bis R_7 Wasserstoff sind und n gleich 1 ist,

sowohl R_1 als auch R_2 Methyl sind, R_4 oder R_6 Methyl sind, alle anderen R-Gruppen Wasserstoff sind und n gleich 1 ist,

alle R-Gruppen außer R_5 Wasserstoff sind, R_5 Methoxy ist und n gleich 1 ist,

sowie ausgenommen Verbindungen der Formel II, in denen

R_1 Methyl oder Pentyl ist, alle anderen Gruppen R_3 bis R_7 Wasserstoff sind und n gleich 1 ist.

2. Biozide Alkohole nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- Wasserstoffatomen (ausgenommen R_2),
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen, wobei

R_1 und R_2 insbesondere ausgewählt sind aus Methyl, Ethyl, Ethenyl, Propyl, Propenyl, Propargyl, Butyl oder Amyl und

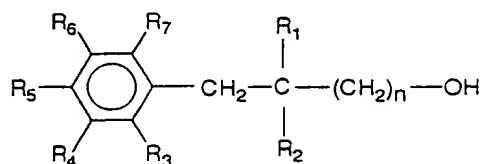
R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 insbesondere ausgewählt sind Methyl, Ethyl, Ethenyl, Ethinyl, Isopropyl, Isopropenyl, Propargyl oder tert.-Butyl,

- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen, die durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sind und vorzugsweise aus Methoxymethyl, Methoxyethyl, Ethoxymethyl, Ethoxyethyl, Methoxypropyl oder Ethoxypropyl bzw. deren Thioetheranalogen und

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 außerdem jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen, die über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind und vorzugsweise aus Methoxy, Ethoxy, Ethenyloxy, Propyloxy, Propenyloxy, Propargyloxy, Isopropyloxy, Isopropenyloxy, tert.-Butyloxy bzw. deren Thioetheranalogen,
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 5 C-Atomen, die durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sind und über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind und insbesondere aus Methoxymethyloxy, Methoxyethyloxy, Ethoxymethyloxy, Ethoxyethyloxy, Methoxypropyloxy und Ethoxypropyloxy bzw. deren Thioetheranalogen oder
- F, Cl und Br und insbesondere aus Fluor und Chlor.

3. Biozide Alkohole nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß $n = 1$ ist.
4. Biozide Alkohole nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um (\pm) -2-Benzylbutanol, (\pm) -2-(3-Methylbenzyl)butanol oder (\pm) -2-(3-Chlorbenzyl)butanol handelt.
5. Biozide Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen der bioziden Alkohole gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 enthält.
6. Biozide Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Alkohol in einer Menge von 0,01 bis 10 Gew.%, insbesondere 0,05 bis 8 Gew.% und bevorzugt 0,1 bis 5 Gew.% enthält.
7. Biozide Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Desinfektionsmittel, Antiseptikum, Antimykotikum, Deodorant oder Konservierungsmittel handelt.
8. Verfahren zur Herstellung der bioziden Alkohole der Formel I



I

in der

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- Wasserstoffatomen (ausgenommen R_2),
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen,
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sind und

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 außerdem jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

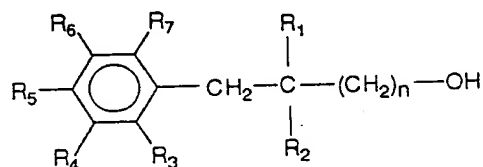
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind,
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sind und über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind,
- Halogenatomen (F, Cl, Br, I),
- Nitrilgruppen und
- Rhodanidgruppen,

wobei $n = 1$ oder 2 ist,

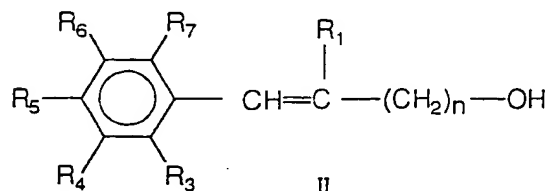
dadurch gekennzeichnet, daß

- a) ein Malonsäuredialkylester monoalkyliert wird, wodurch die Gruppe R_2 eingeführt wird,
- b) der monoalkylierte Malonsäuredialkylester mit einem am aromatischen Ring gegebenenfalls substituierten Benzylhalo-

- genid dialkyliert wird, wodurch die Gruppen R_3 bis R_7 eingeführt werden, sofern sie nicht Wasserstoff sind,
- c) der dialkylierte Malonsäuredialkylester verseift und decarboxyliert wird, wodurch sich die entsprechend 3-arylsubstituierte Propionsäure ergibt und
 - d) diese 3-arylsubstituierte Propionsäure unter Bildung des gewünschten Alkohols der Formel I reduziert wird.
9. Verfahren zur Herstellung der bioziden Alkohole der Formel II gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß bei $n = 1$ ein entsprechendes aromatisches Aldehyd mit einem Anhydrid unter gleichzeitiger Decarboxylierung kondensiert wird und anschließender die entstandene Säure mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert wird, oder bei $n = 2$ das Tosylat des jeweiligen Alkohols mit $n = 1$ durch NaCN nucleophil substituiert und verseift wird und die entstehende Säure mit Lithiumaluminiumhydrid zum gewünschten Alkohol reduziert wird.
10. Verwendung der Alkohole der allgemeinen Formeln I und II,



I



II

in denen

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- Wasserstoffatomen (ausgenommen R_2),
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen,
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sind und

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 außerdem jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

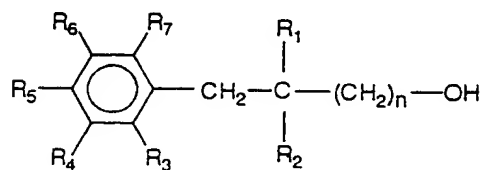
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind,
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome unterbrochen sind und über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind,
- Halogenatomen (F, Cl, Br, I),
- Nitrilgruppen und
- Rhodanidgruppen,

wobei $n = 1$ oder 2 ist,

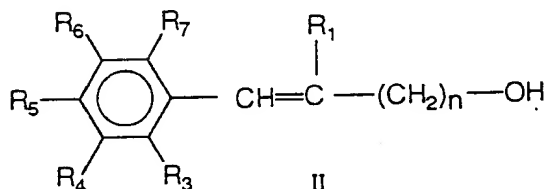
als biozide Wirkstoffe.

Zusammenfassung

Es sind biozide Alkohole der allgemeinen Formeln I und II,



I



II

beschrieben, in denen

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- Wasserstoffatomen (ausgenommen R₂),
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen,
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die durch Sauerstoff- oder Schwefelatome unterbrochen sind und

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ außerdem jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind,
- geradkettigen oder verzweigten Alkylgruppen mit bis zu 8 C-Atomen, die durch Sauerstoff- oder Schwefelatome unterbrochen sind und über eine Ether- oder Thioetherbrücke mit dem aromatischen Ring verbunden sind,
- Halogenatomen (F, Cl, Br, I),
- Nitrilgruppen und
- Rhodanidgruppen,

wobei $n = 1$ oder 2 ist.

THIS PAGE BLANK (USPTO)